



TITLE:

表在性膀胱癌に対するペプロマイシン注入療法: 直接抗腫瘍効果と再発予防効果について

AUTHOR(S):

園田, 孝夫; 長船, 匡男; 松田, 稔; 宇佐美, 道之

CITATION:

園田, 孝夫 ...[et al]. 表在性膀胱癌に対するペプロマイシン注入療法: 直接抗腫瘍効果と再発予防効果について. 泌尿器科紀要 1988, 34(3): 574-581

ISSUE DATE:

1988-03

URL:

<http://hdl.handle.net/2433/119484>

RIGHT:

表在性膀胱癌に対するペプロマイシン注入療法： 直接抗腫瘍効果と再発予防効果について

大阪ペプロマイシン研究会（代表世話人：園田孝夫教授）

園田 孝夫¹⁾，長船 匡男²⁾，松田 稔¹⁾，宇佐美道之³⁾

INSTILLATION CHEMOTHERAPY WITH PELOMYCIN FOR SUPERFICIAL BLADDER CANCER: CLINICAL STUDY ON THE EFFECTS OF THE DIRECT ANTITUMOR ACTIVITY AND OF THE PROPHYLAXIS OF RECURRENCE

Takao SONODA, Masao OSAFUNE,
Minoru MATSUDA and Michiyuki USAMI
Osaka Peplomycin Cooperative Study Group
(Director: Prof. T. Sonoda)

Two kinds of clinical studies for intravesical instillation chemotherapy of peplomycin (PEP) were carried out, one to evaluate the direct antitumor activity in superficial bladder cancer (study I), and the other to evaluate the prophylactic effect on recurrence of bladder cancer after transurethral resection (study II).

In study I, 22 patients with low stage bladder cancer were entered, and 16 of them were eligible for evaluation of efficacy. Twelve patients were treated twice a week with intracavitary instillation of 20 mg of PEP / 20 ml of saline for 4 weeks. Four patients were treated in the same way with 40 mg of PEP / 20 ml of saline. Among the patients treated with 20 mg of PEP, two showed complete remission and one showed partial remission. Of the patients treated with 40 mg of PEP, one showed partial remission. Thus, the overall response rate was 25%.

The tumors of the two complete responders were so tiny that they might have been damaged mechanically by the biopsy forceps. Therefore, we considered that the instillation chemotherapy of PEP at a dose of 20 or 40 mg / 20 ml of saline had little effect on superficial bladder cancer.

In study II, we performed a randomized trial designed to compare the recurrence rate after transurethral resection (TUR) alone with that after TUR followed by prophylactic instillation of PEP. Ninety-four patients newly diagnosed as having low stage bladder cancer were entered in the study. They were divided into three groups after TUR. Group A consisted of 38 patients who were treated with weekly instillation of 20 mg of PEP / 20 ml of saline for 8 weeks. The 32 patients in group B were treated with weekly instillation of 10 mg of PEP / 20 ml of saline for 8 weeks. Group C consisted of 24 patients who were not treated by instillation therapy. All patients were examined at three months intervals by cystoscopic observation and urine cytology. Among them, 83 patients (34 in group A, 26 in group B and 23 in group C) were eligible for evaluation of efficacy.

¹⁾大阪大学医学部泌尿器科学教室

³⁾大阪府立成人病センター泌尿器科

²⁾箕面市立病院泌尿器科

参加施設（主任名）

大阪警察病院泌尿器科（矢野久雄）
大阪厚生年金病院泌尿器科（桜井 昴）
大阪船員保険病院泌尿器科（中村隆幸）
大阪大学附属病院泌尿器科（園田孝夫）
大阪府立成人病センター泌尿器科（古武敏彦）
大阪府立病院泌尿器科（新 武三）
（文責 長船匡男）

大阪労災病院泌尿器科（水谷修太郎）
市立堺病院泌尿器科（坂口 洋）
住友病院泌尿器科（板谷宏彬）
東大阪市立中央病院泌尿器科（武本征人）
兵庫県立西宮病院泌尿器科（永野俊介）
箕面市立病院泌尿器科（長船匡男）

The actuarial non-recurrence rate for groups A, B, and C 12 months after TUR were 65%, 64% and 46%, respectively. At 24 months after TUR, they were 59%, 42% and 39%, respectively. There was no significant difference among the three groups. Thus, we concluded that PEP instillation therapy after TUR (10 mg or 20 mg / 20 ml of saline weekly for 8 weeks) had no prophylactic effect on the recurrence of bladder cancer.

Key words: Instillation chemotherapy, Bladder cancer, Peplomycin, Antitumor activity, Prophylactic effect

緒 言

表在性膀胱癌に対する治療法として TUR-Bt は今や確たる位置をしめており, その適応をあやまたないかぎり, 治療成績はほぼ 100% を達し得るものとなっている. しかし, 膀胱保存状態である限り TUR-Bt 後の膀胱内再発はほぼ必発と考えるべきであり, 定期的な内視鏡検査を含む慎重な経過観察が必要であると共に, 再発を予防すべき努力も払われねばならない.

近年, 膀胱保存療法後の膀胱内再発予防の目的に, 種々の薬剤による膀胱内注入療法が試みられ, ある程度の効果が挙げられているが, 本邦での報告には randomized study が少ないようである. われわれ, 大阪大学泌尿器科関連施設ではペプロマイシン (以下 PEP と略す) による膀胱内注入療法について randomized study を行ったので, その結果を報告する.

試 験 目 的

試験Ⅰ: 膀胱癌に対する PEP 膀胱内注入による直接抗腫瘍効果および安全性の検討.

試験Ⅱ: TUR-Bt 後の PEP 膀胱内注入による膀胱内再発予防効果と安全性の検討.

対 象 症 例

1982年10月以後, 本研究会に参加した施設で膀胱癌と診断された症例のうち, 以下の条件を満たすものを対象とした.

試験Ⅰ: 初発・再発を問わず, 組織学的に移行上皮癌 (TCC) と診断された表在性腫瘍 (Ta, T1) で, 測定可能病変を有する症例. 活動性重複癌のないこと, 重篤な合併症のないこと, performance status 0~3 であること, および試験開始前 3 週以内に放射線療法・全身的化学療法・免疫療法の既往処置のないことを条件とした.

試験Ⅱ: 原則として原発性膀胱癌であり, TUR-Bt により術後 tumor free となると考えられる表在性腫瘍 (Ta, T1). 膀胱初発症例であること, 術後の follow-up により再発の評価を定期的に行い得ることを条件とし, performance status は問わないことと

した. また活動性の重複癌を有するもの, 試験開始前 3 週以内に手術療法以外の化学療法・放射線療法・免疫療法の既往のあるもの, 重篤な合併症を有するものは除外した.

なお, 膀胱癌の内視鏡的所見および組織学的所見は, 泌尿器科・病理 膀胱癌取り扱い規約に従った.

試 験 方 法

試験Ⅰ: 経尿道的 cold punch biopsy により病理診断を行った後, PEP 20 mg あるいは 40 mg を生理食塩水 20 ml に溶解し, 週 2 回膀胱内に注入, 8 回を 1 クールとし, 8 回終了 1 週後に内視鏡検査により効果を判定した. 膀胱刺激症状などの問診を行うとともに, 注入前・注入後に一般検血・血液生化学検査を行い, 副作用を検討した. 8 回終了後の残存腫瘍に対する治療については, 各施設の自由裁量とした.

試験Ⅱ: 対象症例を無作為に下記の 3 群に割付けした. 割付は別に日本化薬 KK 内に設けたコントローラーのもとで作成された封筒法で行った.

A 群: PEP 20 mg を 20 ml の生理食塩水に溶解し, 週 1 回, 8 回注入.

B 群: PEP 10 mg を 20 ml の生理食塩水に溶解し, 週 1 回, 8 回注入.

C 群: 無処置 (対照群)

すなわち, TUR-Bt 施行後, 膀胱内に腫瘍の残存の無いことを確認し, 病理検査の結果試験に該当すると判断したのち, 各施設に配布された封筒を開封し, 各群の処置を行った.

A 群, B 群では, TUR-Bt 1~2 週後より注入を開始, C 群では無処置のままとした. 注入群では, 膀胱内保持 2 時間以上とし, 注入後の体位は自由とした. いずれの群も TUR-Bt 後, 12 週毎に内視鏡検査・細胞診を行い, 再発が疑われる場合には経尿道的生検にて病理学的診断を行った. 再発と確定診断された場合には, 以後の治療法は各施設の自由裁量とした. 注入に伴う症状などの問診を行うとともに, 一般検血・血液生化学検査により副作用を検討した.

結 果

1. 試験Ⅰ

1982年10月1日より開始し、1984年5月末にて終了した。当初 PEP 20 mg/20 ml saline にて開始したが、著効例が少なかったため、1984年12月より PEP 40 mg/20 ml saline の試験を追加した。試験に組み入れられた症例は 20 mg/20 ml saline 注入群 (20 mg 注入群) が17例、40 mg/20 ml saline 注入群 (40 mg 注入群) が5例の計22例であり、うち 20 mg 注入群で12例、40 mg 注入群で4例が評価可能症例であった。除外症例6例の除外理由は、副作用による中止が2例、組織診断なしが2例、投与量不足および投与方法違いが各々1例ずつであった (Table 1)。

Table 1. 試験Ⅰの対象症例

	20mg 注入群	40mg 注入群
対 象 症 例	17	5
除 外 症 例	5	1
評価可能症例	12	4

A. 直接抗腫瘍効果

効果判定は、以下に従った。

- 1) CR: すべての病巣の消失。
- 2) PR: 病巣の2方向径の積の和の50%以上の縮小、もしくは1方向径の70%以上の縮小。
- 3) MR: 2方向径の積の和の25%以上・50%未満の縮小、もしくは1方向径の30%以上・70%未満の縮小。
- 4) NC: 2方向径の積の和の25%未満の縮小、または25%未満の増大、もしくは1方向径の30%未満の縮小、または30%未満の増大。新病巣の出現なし。
- 5) PD: いずれか1箇所でも2方向径の積の和の25%以上の増大、もしくは1方向径の30%以上の増大、あるいは新病巣の出現をみたもの。

注入8回終了1週後の判定では、20 mg 注入群で CR 2例、PR 1例、MR 2例、NC 7例で、奏功率25%であった。40 mg 注入群では PR 1例、MR 3例と、CR・NC ともになく、奏功率はこれも25%となった (Table 2)。

Table 2. PEP 注入療法直接抗腫瘍効果

	CR	PR	MR	NC
20mg 注入群	2	1	2	7
40mg 注入群	0	1	3	0

Table 3. 背景因子別抗腫瘍効果 (20 mg 注入群)

背 景 因 子	症例数	CR	PR	MR	NC
既 治 療	有 無	8 4	2 0	1 0	1 1 4 3
腫 瘍 の 形 態	乳頭状有蓋性 非乳頭状有蓋性 乳頭状無蓋性 非乳頭状無蓋性	8 0 2 2	1 0 0 1	1 0 0 0	5 0 0 1 0
腫瘍の大きさ	大 中 小	2 3 7	0 0 2	0 0 1	1 0 1 3
腫 瘍 の 数	単 多	6 6	2 0	0 1	1 1 3 4
分 化 度	G-0 G-1 G-2	1 6 5	0 1 1	0 0 1	1 4 1 2

以上の結果を背景因子別に検討して Table 3 に示したが、40 mg 注入群では少数例のため、背景因子別の検討に耐え得ない。20 mg 注入群についてみると、既治療の有無では既治療ありの方が反応を示す傾向がみられた。

腫瘍の大きさを大 (径 3 cm 以上)、中 (径 1 cm 以上 3 cm 未満)、小 (径 1 cm 未満) に分けると、小さな腫瘍に反応がみられた結果となっている。

腫瘍の数では、多発に比し、単発の方が反応を示す傾向がみられたが、腫瘍の分化度では、特に傾向はみられなかった。

B. 副作用

試験の対象となった22例中2例に注入に伴う自覚症状がみられた。1例は注入後のカテーテル熱かと思わる 39.5°C の発熱であり、残る1例は尿道痛であった。他の20例では、膀胱刺激症状などの副作用はみられなかった。

8回注入を終了し得た16例すべてで、注入前後の一般検血・血液生化学検査の値に、なんら異常はみられなかった。

2. 試験Ⅱ

試験Ⅰと同時に開始し、1984年12月末にて新規症例の組み入れを停止、1985年12月末日までを経過観察期間とした。試験に組み入れられた症例数は、A群38例、B群32例、C群24例の計94例であり、うち除外症例は、A群4例、B群3例、C群1例であった。除外理由は、投与量不足3例、副作用による中止3例、および重複癌の発見が2例であった。したがって評価可能症例数はA群34例、B群29例、C群23例の計86例であるが、B群の29例中3例が上部尿路腫瘍術後の膀胱初発例であり、同様の条件の症例は他の群になかったため、今回の検討対象より除外した。すなわち、A群34例、B群26例、C群23例の計83例が今回の検討対象例である (Table 4)。

非盲検無作為比較試験として、症例の背景因子の分

Table 4. 試験Ⅱの対象症例

	A群	B群	C群	計
対象症例	38	32	24	94
除外症例	4	3	1	8
評価可能症例	34	29	23	86
検討対象症例	34	26	23	83

A群: 20mg 注入群, B群: 10mg 注入群, C群: 無処置群

Table 5. 検討対象症例の背景因子

背景因子		A群	B群	C群
性比(男:女)		27:7	23:3	19:4
年齢分布		38~80	31~88	46~80
平均年齢		65.1	60.4	65.4
腫瘍の形態	乳頭状有茎性	25 (74%)	20 (77%)	15 (65%)
	非乳頭状有茎性	2 (6%)	0	2 (9%)
	乳頭状無茎性	5 (15%)	5 (19%)	3 (13%)
	非乳頭状無茎性	2 (6%)	1 (4%)	3 (13%)
腫瘍の大きさ	大	4 (12%)	4 (15%)	3 (13%)
	中	10 (29%)	12 (46%)	10 (43%)
	小	20 (59%)	10 (38%)	10 (43%)
腫瘍の数	単	17 (50%)	21 (81%)	19 (83%)
	多	17 (50%)	5 (19%)	4 (17%)
組織型分化度	TCC G-0	1 (3%)	2 (8%)	2 (9%)
	TCC G-1	14 (41%)	16 (62%)	10 (43%)
	TCC G-2	17 (50%)	7 (27%)	9 (39%)
	TCC G-3	1 (3%)	1 (4%)	1 (4%)
	AC	1 (3%)	0	1 (4%)
深達度	pT ₁ 以下	28 (82%)	24 (92%)	19 (83%)
	pT ₂ 以上	0	0	2 (9%)
	不明	6 (18%)	2 (8%)	2 (9%)

布を χ^2 検定にて検討したが, Table 5 に示すごとく, 性比・年齢分布・腫瘍の形態・腫瘍の大きさ・組織型および分化度・深達度については3群間の分布に有意な差は認められなかった。しかし腫瘍の数には若干の偏りがみられ, A群に多発例が多いという分布となっている。

A. 再発予防効果

12週毎の内視鏡検査と細胞診により, 再発が疑われる場合, 経尿道的生検を行い, 組織学的に移行上皮癌あるいは腺癌と診断されたもののみを再発とした。

83例のうち, 3例が9ヵ月以後の来院がなく予後不明であるが, 残る80例は1年以上の経過観察が可能であった。

今回の試験では, TUR 後の初回再発のみを検討対象としたが, 全期間を通しての結果は Table 6 に示すごとくである。すなわち再発例は, A群で14例

Table 6. 初回再発症例数

TUR 後の期間	A群	B群	C群
3ヵ月	5	1	2
6ヵ月	6	4	4
9ヵ月	1	1	6
12ヵ月	0	3	0
15ヵ月	2	0	0
18ヵ月	0	2	0
21ヵ月	0	1	1
24ヵ月	0	1	0
27ヵ月以後	0	0	0
計 (%)	14 (41)	13 (50)	13 (57)

(41.2%), B群13例(50.0%), C群13例(56.5%)であり, 総再発例数はC群に多い傾向があるものの, 有意差はみられなかった。Table 6 に, 各群の初回再発例数を, 3ヵ月毎の期間に区切って示したが, ほとんどが12ヵ月以内の再発であり, 24ヵ月以上を経過してからの初回再発はみられなかった。

再発予防効果を比較するため, actuarial method による実測非再発率を計算し, Fig. 1 に示した。A群, B群, C群それぞれの非再発率は, 12ヵ月で65%, 63%, 46%, 24ヵ月で59%, 42%, 39%と, A群B群がC群に比し非再発率の高い傾向がみられた。9ヵ月の時点でB群とC群の間には有意差が認められたが, 他ではいずれの群の間にも有意差は認められなかった。

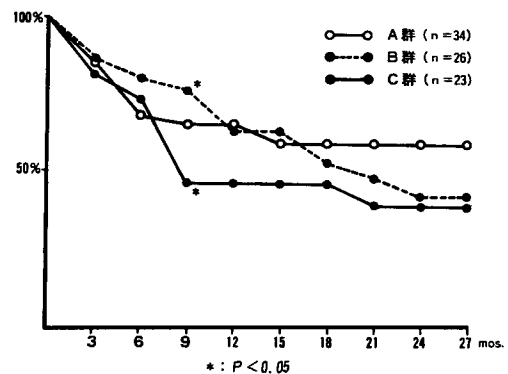


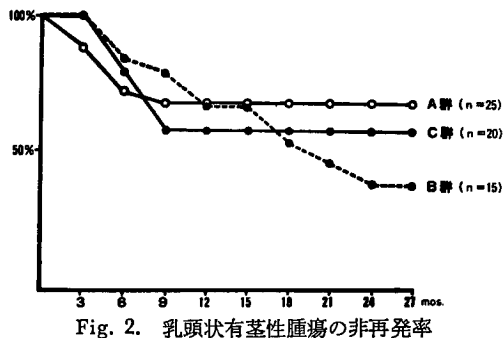
Fig. 1. 全症例の実測非再発率

腫瘍の背景因子の分布に一部不均衡があったため, 個々の背景因子別に非再発率を検討した。

1) 腫瘍の形態

乳頭状有茎性腫瘍のみを対象として3群の非再発率を比較した (Fig. 2)。

A群, B群, C群の実測非再発率はそれぞれ12ヵ月



で68%, 67%, 58%と有意差なく, 24カ月で68%, 38%, 58%となっている。24カ月でB群の非再発率が低い値となっているが, 有意な差とはいえなかった。

2) 腫瘍の数

単発性腫瘍を対象として比較すると, A群, B群, C群の非再発率は12カ月でそれぞれ82%, 70%, 51%, 24カ月では82%, 51%, 43%である。Fig. 3に示すごとく9カ月の時点でA群およびB群とC群との間に, また24カ月の時点でA群とB群およびC群との間には有意差がみとめられた。

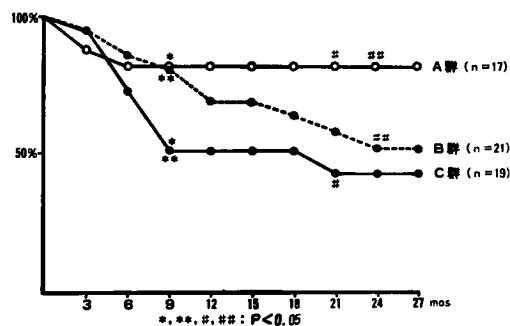


Fig. 3. 単発腫瘍の非再発率

多発例はA群17例, B群5例, C群4例と症例数の不均衡があるが, それぞれの非再発率は12カ月で42%, 28%, 25%と有意差がみられない。B群では18カ月で全例再発している。

3) 腫瘍の大きさ

主腫瘍の大きさにより, 大 (3 cm 以上), 中 (1 cm 以上 3 cm 未満), 小 (1 cm 未満) に分類し比較したが, いずれも3群間に有意な差はみられなかった。

4) 腫瘍の分化度

腺癌の2例を除き, 移行上皮癌のみを対象としてその分化度別に検討した。複数の分化度と診断された症例では, 最も優勢なものをもってその腫瘍の分化度とした。

G1 移行上皮癌では, A群, B群, C群の非再発率

は12カ月でそれぞれ64%, 61%, 57%と差はみられなかったが, 24カ月ではそれぞれ65%, 27%, 58%であり, 24カ月の時点でA群とB群の間には有意差がみられたが, C群との間には何れも有意差はなかった (Fig. 4)。

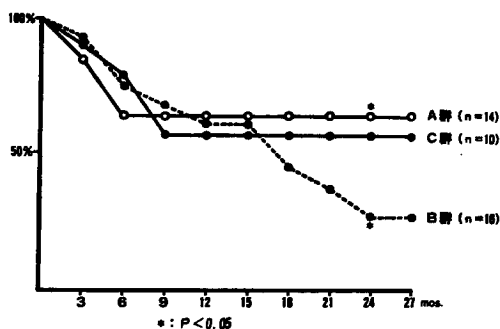


Fig. 4. TCC G-1 腫瘍の非再発率

G2 移行上皮癌では, 12カ月非再発率はA群59%, B群67%, C群44%, 24カ月非再発率はそれぞれ53%, 67%, 27%であるが, いずれの群間にも有意差はみられなかった。しかし6カ月および9カ月の時点ではA群B群間およびB群C群間に有意差がみられた (Fig. 5)。

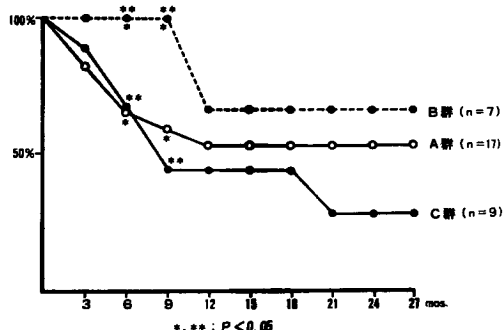


Fig. 5. TCC G-2 腫瘍の非再発率

5) 深達度

pT1 までの深達にとどまる腫瘍のみを対象として比較した。A群, B群, C群の12カ月での非再発率はそれぞれ57%, 69%, 50%, 24カ月では54%, 53%, 51%であり, いずれも有意差はみられなかった。

B. 副作用

試験に組み入れられた94例中3例に副作用がみられた。いずれも膀胱尿道刺激症状であり, うち1例は肉眼的血尿を伴う頻尿であった。投与中止により軽快, 消失している。そのほか末梢血液像, 血液生化学検査などで異常のみられた症例は1例もなかった。

考 察

膀胱癌に対する抗癌剤腔内注入療法は、1962年 Veeneva が¹⁾ thio-tepa を用いたのが始まりとされている。彼らは16例の症例に対し thio-tepa 60 mg 週1回の注入を行い CR 4 (25%), PR 6 (38%) の好成績を挙げ、表在性膀胱癌には有効な治療法であるが、浸潤癌にはほとんど効果が無いとしている。以後、多くの追試がなされ、thio-tepa 注入の抗腫瘍効果は47~79%と考えられている²⁾。抗癌剤腔内注入療法の長所は、高濃度の抗癌剤を投与し得、かつ副作用が少ないことであるが、thio-tepa は膀胱粘膜からの吸収率が高く、骨髄抑制という重篤な副作用が高率に出現するため³⁾ 近年、あまり顧みられなくなり、より少ない副作用とより高い抗腫瘍性を求めて種々の薬剤による膀胱内注入療法が試みられ、多くの報告がなされている。

これらの報告は単独の薬剤注入あるいは多剤併用注入であったり、また注入量、注入後の保持時間、対象患者の背景因子、効果判定基準がまちまちであり、どの薬剤の、どの量が最適であるとの結論は出し得ないが、mitomycin C (MMC), adriamycin (ADM), aclacinomycin-A (ACM), carboquone (CQ) などについては高い抗腫瘍効果が報告されている。

すなわち、MMC については、Mishina ら⁴⁾は CR 22例をふくむ有効率76%を、志田ら⁵⁾は CR 10例を含む73%の有効率を報告し、そのほか Bracken ら⁶⁾は79%に、Soloway は⁷⁾78%の有効率、Prout ら⁸⁾は50%の CR rate を報告している。MMC と他剤併用注入療法では cytosine arabinoside (Ara-C) との併用で佐藤ら⁹⁾は、母指頭大以下の腫瘍について10例中7例に CR が得られたとしており、また松田ら¹⁰⁾は51%の有効率を報告、福井ら¹¹⁾は MMC と ADM との併用により16例中10例が CR であったとしている。

ADM の注入療法については、大森¹²⁾が3 cm 以下の大きさの腫瘍例を対象とし、30 mg/30 ml saline 注入で32%の著効率、50 mg/30 ml saline で66%の著効率を報告、Lundbeck¹³⁾は100 mg/の注入により21例中12例に CR、7例に PR であったとしている。また、ADM 類似体である ACM について野口ら¹⁴⁾は、19例を対象とし、CR 13例、PR 3例の有効率84%を報告している。

一方、森山ら¹⁵⁾は bleomycin (BLM), CQ, ADM 三者の比較試験を行い、BLM では CR は得られず、CQ, ADM でそれぞれ44%、40%の CR rate であ

ったとしている。

これらの注入療法の効果を背景として、膀胱保存療法後の腫瘍再発予防を目的としての注入療法も、また多く試みられている。

Thio-tepa による再発予防効果について Muckamel ら¹⁶⁾は、初回 TUR のみの群に比し有意に再発率が低く、また disease free interval も長いと報告、Schulman ら¹⁷⁾は disease free interval では差がないが、再発率は対照群に比べ有意に低いと述べている。

本邦においては、主として MMC が予防注入に使用されており、九州泌尿器科共同研究会¹⁸⁾による分析では、対照群230例に対し注入群247例の再発率は、それぞれ1年で38.3%と29.1%、3年で57.3%と47.4%と、注入による再発予防効果があるとされている。これに対し安室¹⁹⁾は注入群は、歴史的対照群との間には再発率のうえで有意差がないとしているが、いずれも無作為比較試験としての検討がなされていない。

Huland ら²⁰⁾は、注入群68例と対照群31例の無作為比較試験の結果、注入群の再発率10.4%、対照群51.6%と有意な再発予防効果と共に disease free interval の延長を認めたと報告している。また Zincke ら²¹⁾は thio-tepa 注入による再発予防効果は確立されたものとして MMC と thio-tepa の比較を検討し同程度の再発予防効果があるとしている。

ADM については Banks ら²²⁾および Garnick ら²³⁾が、注入により再発予防効果があるとしているが、いずれも control study ではない。一方、Kurth ら²⁴⁾は ADM 注入群、epodyl 注入群と対照群との無作為比較試験において、初発例に対して ADM epodyl とともに再発率を低下せしめ、かつ disease free interval を長くする効果がある、と述べている。

BLM による予防注入の報告は少ないが、内田ら²⁵⁾は、TUR 後3日間の持続膀胱内注入療法による予防効果を MMC 群、ADM 群、BLM 群と対照群の4群で比較し、ADM 群、BLM 群が対照群に比し再発率は低いと報告している。また西村ら²⁶⁾は術後 BLM 加温灌流療法を施行し、再発予防効果ありとしている。

著者は PEP がはたして膀胱内注入療法の薬剤として適当であるか否かを、直接抗腫瘍効果、再発予防効果の2点より検討を加えた。直接抗腫瘍効果では20 mg 注入群、40 mg 注入群とも奏効率25%となったが、20 mg 注入群中 CR の2例は、いずれも再発例の小腫瘍であり、注入開始前の cold punch biopsy による機械的損傷の影響も考慮しなければならず、必

ずしも薬剤による腫瘍縮小効果とは断定し得ない。再発予防効果の検討では、封筒法による randomized study を行った。対象症例の背景因子に若干の偏りがあったが、総じて PEP 注入群は対象群に比し、再発予防効果をあげることができなかった。著者の行った注入量および注入回数では PEP は表在性膀胱癌に対し、抗腫瘍効果も再発予防効果もあげ得なかったと結論せざるを得ない。

一般に抗腫瘍効果および再発予防効果があるとされる thio-tepa, MMC, ADM などについてそれ有効例を検討してみると、比較的長期投与が有効であり、PEP についてもさらに大量の長期投与を試みれば、あるいは効果が発揮される可能性が残されている。現に、姫野ら²⁷⁾は PEP 30 mg を TUR 直後より10日間連続注入、および 5-FU 内服とともに月1回注入を1年間継続した場合再発予防効果があったとしている。しかし、このような長期の注入は患者の経済的負担のみならず、時間的負担も大きな問題となるであろう。

近年、表在性膀胱癌の再発予防法として BCG 注入が広く検討され、その有効性が多く報告されている^{28,29)}。さらに BCG 腔内注入療法は、再発予防のみならず carcinoma in situ を含めた表在性膀胱癌の治療法としても有効との報告がなされつつあり²⁰⁾。今後とも検討されるべき課題と考える。

結 語

1. 表在性膀胱癌に対する PEP 膀胱内注入療法による抗腫瘍効果を検討した。20 mg 注入群12例、40 mg 注入群4例のうち、両群で CR 2例、PR 2例の結果を得、それぞれ奏効率25%であった。CR 2例は生検時の機械的損傷を考慮する必要があり、薬剤による効果と断定することができない。

2. PEP 注入による TUR 後の再発予防効果を、20 mg 注入群34例、10 mg 注入群26例、対象群23例の3群による randomized study として検討したが、12カ月後の非再発率はそれぞれ65%、63%、46%、24カ月でそれぞれ59%、42%、39%の非再発率であり、3群間に有意差はみられなかった。

3. 以上より、今回試験した薬剤の濃度および注入回数では PEP は抗腫瘍効果および再発予防効果ともに認められなかった。

試験の開始より data の解析にいたるまで終始ご協力をいただいた日本化薬K. K. に深い感謝の意を表します。

文 献

- 1) Veenema RJ, Dean AL, Jr, Roberts M, Fingerhut B, Chowhury BK and Tarassoly H: Bladder carcinoma treated by direct instillation of thio-tepa. *J Urol* **88**: 60-63, 1962
- 2) Soloway MS: Intravesical chemotherapy for superficial bladder cancer. *Chemotherapy and Urological Malignancy*. Ed. by Spiers, A.S.D. Spring-Verlag, New York, 1982
- 3) Soloway MS: Rationale for intensive intravesical chemotherapy for superficial bladder cancer. *J Urol* **123**: 461-466, 1980
- 4) Mishina T, Oda K, Murata S, Ooe H, Mori Y and Takahashi T: Mitomycin C bladder instillation therapy for bladder tumors. *J Urol* **114**: 217-219, 1975
- 5) 志田圭三, 島崎 淳, 高橋藤朋, 栗原 寛, 佐藤 仁, 田谷元佑, 黒沢 功: 膀胱癌の治療と予後(附)マイトマイシンCの腔内注入療法の成績。癌の臨床 **16**: 737-744, 1970
- 6) Bracken RB, Swanson DA, Johnson DE, Furia DD, von Eschenbach AC and Crooke S: Role of intravesical mitomycin C in management of superficial bladder tumors. *Urology* **16**: 11-15, 1980
- 7) Soloway MS: Treatment of superficial bladder cancer with intravesical mitomycin C; analysis of immediate and long-term response in 70 patients. *J Urol* **134**: 1107-1109, 1985
- 8) Prout GR, Jr, Griffin PP, Nocks BN, de Furia MD and Daly JJ: Intravesical therapy of low stage bladder carcinoma with mitomycin C; comparison of results in untreated and previously treated patients *J Urol* **127**: 1096-1098, 1982
- 9) 佐藤 仁, 黛 卓爾, 鈴木孝憲, 小屋 淳, 古作 望: 熊坂文成, 志田圭三: 膀胱腫瘍に対する Mitomycin C および Cytoside (Cytosin Arabinoside) の膀胱内併用注入療法。癌と化学療法 **7**: 1250-1255, 1980
- 10) 松田 稔, 松宮清美, 多田安温, 中野悦次, 藤岡秀樹, 長船匡男, 高羽 津, 園田孝夫: Mitomycin C, Cytosine arabinoside 併用による膀胱腫瘍の腔内注入療法の成績と意義。泌尿紀要 **30**: 1145-1151, 1984
- 11) 福井 敏, 関根英明, 山田拓巳, 木原和徳: 表在性膀胱腫瘍に対する Mitomycin C と Adriamycin の連続膀胱内注入療法(予報)。泌尿紀要 **31**: 623-626, 1985
- 12) 大森弘之: 表在性膀胱腫瘍に対する抗癌剤膀胱腔内注入療法。癌と化学療法 **11**: 1557-1562, 1984
- 13) Lundbeck F, Mogensen P and Jeppesen N: Intravesical therapy of noninvasive bladder tumors (stage Ta) with doxorubicin and urokinase. *J Urol* **130**: 1087-1089, 1983

- 14) 野口純男, 窪田吉信, 執印太郎, 三浦 猛, 森山正敏, 桜木敏夫, 大島博幸: 表在性膀胱腫瘍に対する Aclacinomycin-A (ACM) の膀胱内注入療法. 泌尿紀要 30: 1153-1158, 1984
- 15) 森山正敏, 窪田吉信, 三浦 猛, 執印太郎, 野口純男: 表在性膀胱癌に対する抗癌剤の膀胱内注入療法の成績. 泌尿紀要 29: 351-355, 1983
- 16) Mukamel E, Zitron S, Nissenkorn I and Servadio C: Prophylactic effect of triethylenethiophosphoramidate on the recurrence of superficial bladder tumors. Israel J Med Sci 16: 714-717, 1980
- 17) Schulman CC, Robinson M, Denis L, Smith P, Viggiano G, dePauw M, Dalesio O, Sylvester R and Members of the EORTC Genitourinary Tract Cancer Cooperative Group: Prophylactic chemotherapy of superficial transitional cell bladder carcinoma; an EORTC randomized trial comparing thiotepa, an epipodophyllotoxin (VM26) and TUR alone. Eur Urol 8: 207-212, 1982
- 18) 九州泌尿器科共同研究会: マイトマイシンC膀胱内注入による膀胱腫瘍の再発防止効果. 西日泌尿 36: 535-539, 1974
- 19) 安室朝三: 抗癌剤膀胱内注入療法の基礎的, 臨床的研究. 泌尿紀要 29: 777-790, 1983
- 20) Zincke H, Denson RC, Jr, Hilton JF and Taylor WF: Intravesical thio-tepa and mitomycin C treatment immediately after transurethral resection and later for superficial (stage Ta and Tis) bladder cancer; a prospective, randomized, stratified study with crossover design. J Urol 134: 1110-1114, 1985
- 21) Hulland H, Otto U, Droese M and Kloppel G: Long-term mitomycin C instillation after transurethral resection of superficial bladder carcinoma; influence on recurrence, progression and survival. J Urol 132: 27-29, 1984
- 22) Banks MD, Pontes JE, Izbicki RM and Pierce JM Jr: Topical instillation of doxorubicin hydrochloride in the treatment of recurring superficial transitional cell carcinoma of the bladder. J Urol 118: 757-760, 1977
- 23) Garnick MB, Schade D, Israel M, Maxwell B and Richie JP: Intravesical doxorubicin for prophylaxis in the management of recurrent superficial bladder carcinoma. J Urol 131: 43-46, 1984
- 24) Kurth KH, Schroder FH, Tunn U, Ay R, P-Macaluso M, Deburyne F, de Pauw M, Dalesio O, tenKate F and Members of the European Organization for Research on Treatment of Cancer, Genitourinary Tract Cancer Cooperative Group: Adjuvant chemotherapy of superficial transitional cell bladder carcinoma; preliminary results of a European Organization for Research on Treatment of Cancer randomized trial comparing doxorubicin hydrochloride, ethoglucid and transurethral resection alone. J Urol 132: 258-262, 1984
- 25) 内田豊昭, 小林健一, 本田直康, 荒川 孝, 小俣二也, 遠藤忠雄, 石橋 晃, 小柴 健: 膀胱腫瘍に対する術後三日間低濃度制癌剤持続膀胱内注入療法の検討. 日泌尿会誌 76: 354-359, 1985
- 26) 西村一男, 小川 修, 吉村直樹, 中川 隆, 佐々木美晴: 膀胱癌再発に対する Bleomycin 加温水灌流療法の効果. 泌尿紀要 31: 769-773, 1985
- 27) 姫野安敏, 滋野和志, 岸 浩史, 椎名浩昭, 長藤達生, 江原省治, 大隅 泰, 碓井 亜, 石部知行: 膀胱腫瘍に対する膀胱内注入療法の早期再発予防効果—Doxorubicin hydrochloride と Peplomycin sulfate の単独療法ならびに併用療法の比較—西日泌尿 49: 993-996, 1987
- 28) Morales A: Long-term results and complications of intracavitary Bacillus Calmette-Guerin therapy for bladder cancer. J Urol 132: 457-459, 1984
- 29) Pinsky CM, Camacho FJ, Kerr D, Geller NL, Klein FA, Herr HA, Whitmore WF Jr and Oettgen HF: Intravesical administration of Bacillus Calmette-Guerin in patients with recurrent superficial carcinoma of the urinary bladder; report of a prospective, randomized trial. Cancer Treat Rep 69: 47-53, 1985
- 30) deKernion JB, Huang M-Y, Lindner A, Smith RB and Kaufman JJ: The management of superficial bladder tumors and carcinoma in situ with intravesical Bacillus Calmette-Guerin. J Urol 133: 598-601, 1985

(1987年11月6日迅速掲載受付)